

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780040758.6

[51] Int. Cl.

- C07C 33/02 (2006.01)*
- C07C 43/178 (2006.01)*
- C07F 9/113 (2006.01)*
- A61K 31/045 (2006.01)*
- C07C 69/007 (2006.01)*
- C07C 69/24 (2006.01)*

[43] 公开日 2010年1月20日

[11] 公开号 CN 101631757A

[51] Int. Cl. (续)

- C07C 69/40 (2006.01)*
- C07C 69/587 (2006.01)*
- C07C 69/96 (2006.01)*
- C07C 309/67 (2006.01)*
- C07C 323/14 (2006.01)*
- A61K 31/075 (2006.01)*
- A61K 31/10 (2006.01)*
- A61K 31/047 (2006.01)*
- A61K 31/22 (2006.01)*

[22] 申请日 2007.11.1

[21] 申请号 200780040758.6

[30] 优先权

[32] 2006.11.1 [33] US [31] 60/855,733

[32] 2006.11.1 [33] SE [31] 0602310-5

[32] 2006.11.3 [33] US [31] 60/856,267

[32] 2006.11.3 [33] SE [31] 0602352-7

[32] 2006.11.3 [33] US [31] 60/856,268

[32] 2006.11.3 [33] US [31] 60/856,269

[86] 国际申请 PCT/IB2007/004588 2007.11.1

[87] 国际公布 WO2008/132552 英 2008.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.30

[71] 申请人 普罗诺瓦生物医药挪威公司

地址 挪威利萨克

[72] 发明人 安妮·K·霍尔梅德 珍妮·罗斯曼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 邹宗亮

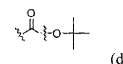
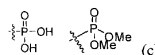
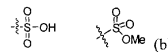
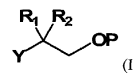
权利要求书 7 页 说明书 48 页

[54] 发明名称

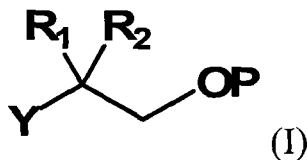
ω -3 脂质化合物

[57] 摘要

通式(I)的 ω -3 脂质化合物, 或其任一可药用复合物、溶剂合物、盐或前药: 其中 P 表示氢原子、式(a)、(b)、(c)或(d)和(e), Y 为具有至少一个 E 和/或 Z 构型双键的 C_{14} - C_{22} 烯基; 条件是 R_1 和 R_2 不同时为氢原子。本发明也公开了包含这些化合物的药物组合物和脂质组合物, 且这些化合物用作药物, 尤其用于治疗心血管疾病和代谢性疾病的药物。



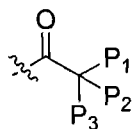
1. 式(I)的 ω -3 脂质化合物, 或其任一可药用复合物、溶剂合物、盐或前药:



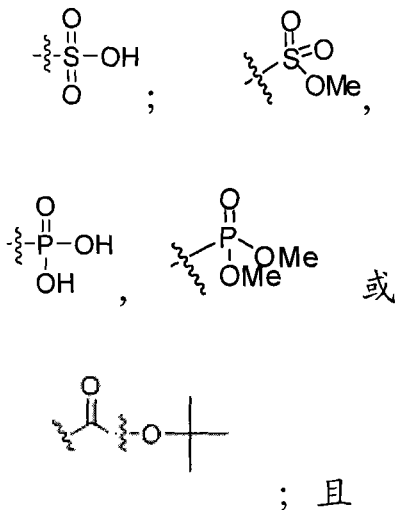
其中

R_1 和 R_2 相同或不同, 且选自氢原子、羟基、烷基、卤素原子、烷氧基、酰氧基、酰基、烯基、炔基、芳基、烷基硫基、烷氧基羰基、羧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基和烷基氨基;

P 表示氢原子,



其中 P_1 、 P_2 和 P_3 选自氢原子、烷基和 C_{14} - C_{22} 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被羟基取代,



Y 为具有至少一个 E 和/或 Z 构型双键的 C_{14} - C_{22} 烯基;
条件是 R_1 和 R_2 不同时为氢原子。

2. 根据权利要求 1 的 ω -3 脂质化合物, 其中 Y 为具有 2-6 个双键的 C_{16} - C_{22} 烯基。

3. 根据权利要求1的化合物, 其中Y为具有2-6个被亚甲基间隔的Z构型双键的C₁₆-C₂₂烯基。

4. 根据权利要求1的化合物, 其中Y为具有6个被亚甲基间隔的Z构型双键的C₂₀烯基。

5. 根据权利要求1的化合物, 其中Y为具有5个被亚甲基间隔的Z构型双键的C₂₀烯基。

6. 根据权利要求1的化合物, 其中Y为具有3-5个双键的C₁₆-C₂₀烯基。

7. 根据权利要求1的化合物, 其中Y为具有3-5个被亚甲基间隔的Z构型双键的C₁₆-C₂₀烯基。

8. 根据权利要求1的化合物, 其中Y为具有5个被亚甲基间隔的Z构型双键的C₁₈烯基。

9. 根据权利要求1的化合物, 其中Y为具有3个被亚甲基间隔的Z构型双键的C₁₆烯基。

10. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂相同或不同, 且选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和正己基。

11. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂相同或不同, 且选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、仲丁氧基、苯氧基、苄氧基、OCH₂CF₃和OCH₂CH₂OCH₃。

12. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂相同或不同, 且选自烯丙基、2-丁烯基和3-己烯基。

13. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂相同或不同, 且选自炔丙基、2-丁炔基和3-己炔基。

14. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂相同或不同, 且选自苄基和被取代的苄基。

15. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂相同或不同, 且选自甲硫基、乙硫基、异丙硫基和苯硫基。

16. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂为氟。

17. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂相同或不同, 且选自甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和丁氧基羰基。

18. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中所述R₁和R₂相同或不

同，且选自甲烷亚磺酰基、乙烷亚磺酰基和异丙烷亚磺酰基。

19. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其中所述 R_1 和 R_2 相同或不同，且选自甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基和二乙基氨基。

20. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_1 和 R_2 不同。

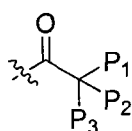
21. 根据权利要求 20 的化合物，其为外消旋形式。

22. 根据权利要求 20 的化合物，为其 R 型立体异构体形式。

23. 根据权利要求 20 的化合物，为其 S 型立体异构体形式。

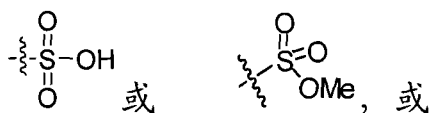
24. 根据权利要求 1 的化合物，其中 P 表示：

P 表示：

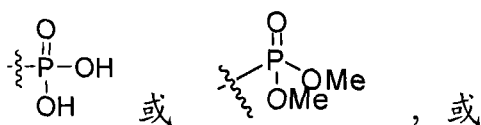


其中 P_1 、 P_2 和 P_3 选自氢原子、烷基和 C_{14} - C_{22} 烯基，其中所述烷基和烯基任选被羟基取代，或

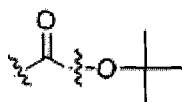
P 表示：



P 表示：



P 表示：



；且

其中 Y 选自具有 6 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{20} 烯基；具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{18} 烯基；和具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{16} 烯基，且 R_1 为氢原子，且 R_2 为乙基。

25. 根据前述权利要求中任一项的化合物，其用作药物或用于皮肤局部制剂的化妆品。

26. 药物组合物，其包含权利要求 1-24 中任一项的化合物。

27. 根据权利要求 26 的药物组合物，其还包含可药用载体、赋形剂或稀释剂，或其任一组合。

28. 根据权利要求 26 或 27 的药物组合物，其配制为用于口服给药。

29. 根据权利要求 26 的药物组合物，其为胶囊、药袋、固体或粉末形式。

30. 根据权利要求 26-29 中任一项的药物组合物，其配制为提供 1 mg-10 g 的所述化合物的日剂量。

31. 根据权利要求 30 的药物组合物，其配制为提供 1 mg-1 g 的所述化合物的日剂量。

32. 根据权利要求 31 的药物组合物，其配制为提供 1 mg-500 mg 的所述化合物的日剂量。

33. 根据权利要求 32 的药物组合物，其配制为提供 50 mg-250 mg 的所述化合物的日剂量。

34. 根据权利要求 26-32 中任一项的药物组合物，其用作药物。

35. 脂质组合物，其包含至少 70% 的权利要求 1-24 中任一项的 ω -3 脂质化合物。

36. 根据权利要求 34 的脂质组合物，其中所述 ω -3 脂质化合物存在的浓度为脂质组合物的至少 60 重量%。

37. 根据权利要求 35 的脂质组合物，其中所述 ω -3 脂质化合物存在的浓度为脂质组合物的至少 80 重量%。

38. 根据权利要求 34-36 中任一项的脂质组合物，其还包含 ω -3 多不饱和脂质，其选自 (全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(EPA)和(全-Z)-6,9,12,15,18-二十一碳五烯-1-醇(HPA)。

39. 根据权利要求 37 的脂质组合物，其中所述 ω -3 多不饱和脂质以其 2-取代的形式存在。

40. 根据权利要求 34-36 中任一项的脂质组合物，其还包含可药用抗氧化剂。

41. 根据权利要求 39 的脂质组合物，其中所述抗氧化剂为生育酚。

42. 根据权利要求 34-40 中任一项的脂质组合物，其用作药物或用于诊

断目的。

43. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备与活化或调节至少一种人过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)同工型相关的药物中的用途。

44. 根据权利要求 42 的用途, 其中所述过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)为 PPAR α 。

45. 根据权利要求 43 的用途, 其中所述过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)为过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR) α 和/或 γ 。

46. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防外周胰岛素抵抗和/或糖尿病病症的药物中的用途。

47. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于降低血浆胰岛素、血糖和/或血清甘油三酯的药物中的用途。

48. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防 II 型糖尿病的药物中的用途。

49. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗甘油三酯水平升高和非-HDL 胆固醇水平(LDL 和/或 VLDL 胆固醇水平)升高的药物中的用途。

50. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗高血脂症的药物中的用途。

51. 根据权利要求 49 的用途, 其中所述高血脂症为高甘油三酯血症(HTG)。

52. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于增加人血清 HDL 水平的药物中的用途。

53. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防肥胖或超重病症的药物中的用途。

54. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于降低体重 and/或预防体重增加的药物中的用途。

55. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防脂肪肝疾病的药物中的用途。

56. 根据权利要求 54 的用途, 其中所述脂肪肝疾病为非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。

57. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于治疗胰岛素抵抗、血

脂过多和/或肥胖或超重病症的药物中的用途。

58. 权利要求 1-24 中任一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防炎症疾病或病症的药物中的用途。

59. 治疗和/或预防与至少一种人过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)同工型功能升高相关的病症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

60. 根据权利要求 58 的方法,其中所述过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)为过氧化物酶体增殖物激活受体 α 。

61. 根据权利要求 59 的方法,其中所述过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)为过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和/或 γ 。

62. 治疗和/或预防外周胰岛素抵抗和/或糖尿病病症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

63. 降低血浆胰岛素、血糖和/或血清甘油三酯的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

64. 治疗和/或预防 II 型糖尿病的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

65. 预防和/或治疗甘油三酯水平升高、LDL 胆固醇水平升高和/或 VLDL 胆固醇水平升高的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

66. 预防和/或治疗高血脂症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

67. 根据权利要求 65 的方法,其中所述高血脂症为高甘油三酯血症 (HTG)。

68. 增加人血清 HDL 水平的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

69. 治疗和/或预防肥胖或超重病症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

70. 降低体重和/或预防体重增加的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

71. 治疗和/或预防脂肪肝疾病的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

72. 根据权利要求 70 的方法,其中所述脂肪肝疾病为非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。

73. 治疗胰岛素抵抗、血脂过多和/或肥胖或超重病症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

74. 治疗和/或预防炎性疾病或病症的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

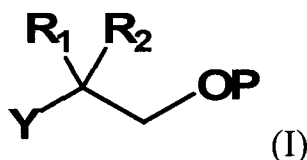
75. 治疗和/或预防认知障碍的方法,其包括向有此需要的哺乳动物给药药学活性量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

76. 制备权利要求 1-24 中任一项的化合物的方法。

ω -3 脂质化合物

发明领域

本发明涉及通式(I)的 ω -3 脂质化合物:



其中 R₁、R₂、P 和 Y 如本文定义。

本发明也涉及包含这些化合物的药物组合物和脂质组合物, 以及涉及这些化合物用作药物, 尤其是用于治疗心血管疾病和代谢性疾病的药物。

发明背景

饮食中的多不饱和脂肪酸(PUFAs)对影响正常健康和慢性疾病的不同生理学进程具有影响, 如调节血浆脂质水平、心血管功能和免疫功能、胰岛素作用, 和神经元发育和视觉功能。PUFAs (通常为酯的形式, 如甘油酯或磷脂)的摄入将导致它们基本上分布于体内的每个对膜组成和膜功能、类花生酸的合成、细胞信号传导和基因表达的调节有影响的细胞。除细胞特异性脂质代谢外, 对于不同组织的不同脂肪酸/脂质的分布中的变化, 以及脂肪酸调节的转录因子的表达, 很可能在决定细胞如何响应 PUFA 组成中的变化上起着重要的作用(Benatti, P. 等人, J. Am. Coll. Nutr. 2004, 23, 281)。已经发现 PUFAs 或它们的代谢产物通过与一些核受体相互作用从而来调节基因转录。这些受体是过氧化物酶体增生因子激活受体(PPARs)、肝核受体(HNF-4)、肝 X 受体(LXR)和 9-顺视黄酸受体(视黄醇类 X 受体, RXR)。以 PUFAs 的治疗也可以调节核中许多转录因子的丰度, 包括 SREBP、NF κ B、c/EBP β 和 HIF-1 α 。这些作用并不是由于脂肪酸与转录因子直接结合, 而是涉及影响转录因子的核含量的机理。这些影响不是直接由于脂肪酸与转录因子的结合, 而是涉及影响转录因子核含量的机理。通过 PUFAs 的基因转录的调节对细胞和组织代谢具有巨大的作用, 且对于疾病(如肥胖症、糖尿

病、心血管疾病、免疫-炎性疾病和癌症)的引发和预防或改善中涉及的营养-基因相互作用提供了合理的解释(Wahle, J.等人, Proceedings of the Nutrition Society, 2003, 349)。已经发现富含于 ω -3多不饱和脂肪酸二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)中的鱼油部分地通过血甘油三酯浓度的降低,从而降低了心血管疾病的危险。这种有利的作用主要是由通过减少SPEBP-1抑制脂肪形成和通过激活肝中的PPAR- α 刺激脂肪酸氧化的组合作用而产生。

由于它们在体内的稳定性有限和它们缺乏生物特异性,PUFAs还没有广泛地用作治疗药物。已经通过一些研究进行了n-3多不饱和脂肪酸的化学改性以改变或增加它们的代谢作用。

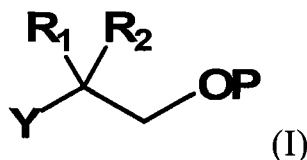
例如, EPA的降血脂作用通过在EPA乙基酯(EE) α -位上引入甲基或乙基而加强(Vaagenes等人, Biochemical Pharmacology, 1999, 58, 1133)。那些化合物也降低了血浆游离脂肪酸, 而EPA EE化合物没有作用。

在L. Larsen (Larsen, L.等人, Lipids, 2005, 40, 49)发表的近期工作中, 作者表明, 当与EPA/DHA相比时, EPA和DHA的 α -甲基衍生物增加核受体PPAR α 的活性, 且由此增强表达L-FABP。作者表明这些 α -甲基PUFAs的延迟的分解代谢作用导致它们作用增强。

发明概述

本发明的一个目的是提供具有药学活性的 ω -3脂质化合物。

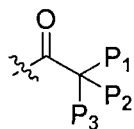
该目的通过式(I)的 ω -3脂质化合物, 或其任何可药用复合物、溶剂合物、盐或前药实现:



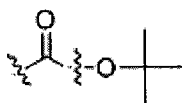
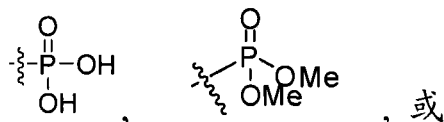
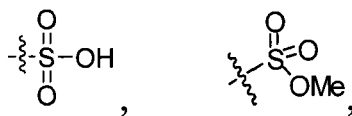
其中

R_1 和 R_2 相同或不同, 且选自氢原子、羟基、烷基、卤素原子、烷氧基、酰氧基、酰基、烯基、炔基、芳基、烷硫基、烷氧基羰基、羧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基和烷基氨基;

P 表示氢原子,



其中 P₁、P₂ 和 P₃ 选自氢原子、烷基和 C₁₄-C₂₂ 烯基, 其中所述烷基和烯基任选被羟基取代,



; 且

Y 为具有至少一个 E 和/或 Z 构型双键的 C₁₄-C₂₂ 烯基;
条件是 R₁ 和 R₂ 不同时为氢原子。

尤其是, 本发明涉及式(I)的 ω-3 脂质化合物, 其中:

- Y 为具有 2-6 个双键的 C₁₆-C₂₂ 烯基;
- Y 为具有 2-6 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₆-C₂₀ 烯基;
- Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₂₀ 烯基;
- Y 为具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₂₀ 烯基;
- Y 为具有 3-5 个双键的 C₁₆-C₂₀ 烯基;
- Y 为具有 3-5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₆-C₂₀ 烯基;
- Y 为具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基;
- Y 为具有 3 个 Z 构型双键的 C₁₆ 烯基; 或
- Y 为具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₆ 烯基。

更具体地, 本发明涉及 ω-3 脂质化合物, 其选自:

- (全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇,
- (全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇,
- (全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-醇,
- (全-Z)-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇,
- (全-Z)-11,14,17-二十碳三烯-1-醇,
- (4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳五烯-1-醇,
- (5E,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳五烯-1-醇, 和
- (4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳六烯-1-醇,

或其任何可药用复合物、溶剂合物、盐或前药,

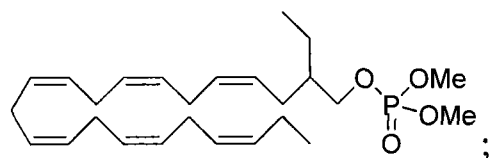
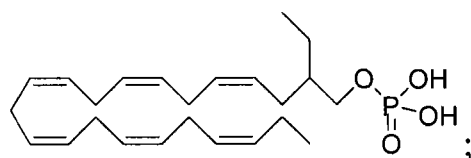
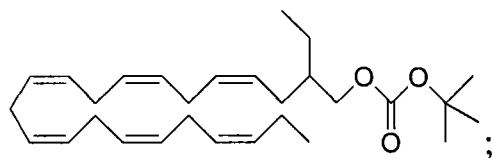
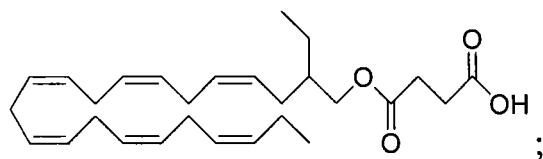
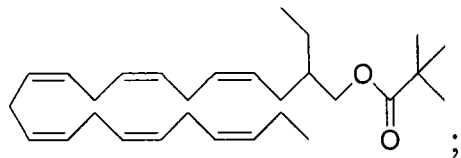
其中所述 ω -3 脂质化合物在从羟基官能团起算的碳 2 位上被至少一个选自下列的取代基所取代:

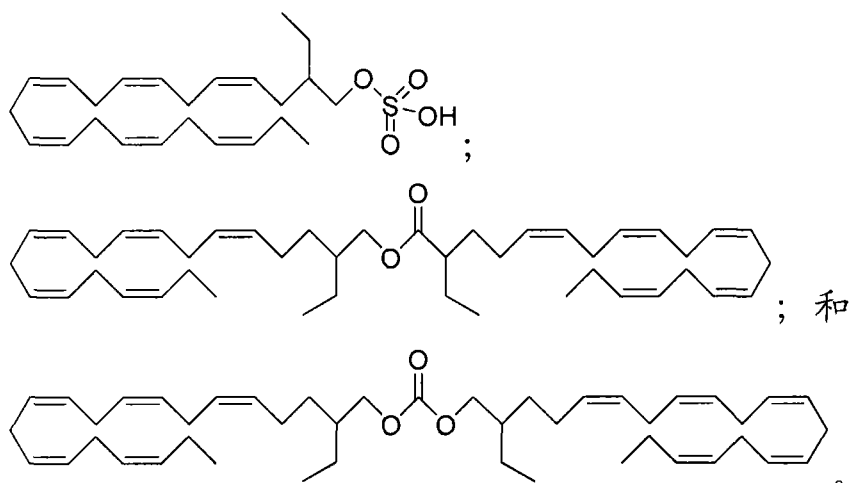
氢原子、羟基、烷基、卤素原子、烷氧基、酰氧基、酰基、烯基、炔基、芳基、烷硫基、烷氧基羰基、羧基、烷基亚磺酰基(alkylsulfinyl)、烷基磺酰基、氨基和烷基氨基;

条件是:

R_1 和 R_2 不同时为氢原子。

在本发明的示例性实施方案中, ω -3 脂质化合物选自:





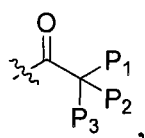
在本发明的化合物中，所述烷基可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和正己基；所述卤素原子可以为氟；所述烷氧基可选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、仲丁氧基、苯氧基、苄氧基、 OCH_2CF_3 和 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ；所述烯基可选自烯丙基、2-丁烯基和3-己烯基；所述炔基可选自炔丙基、2-丁炔基和3-己炔基；所述芳基可选自苄基和被取代的苄基；所述烷硫基可选自甲硫基、乙硫基、异丙硫基和苯硫基；所述烷氧基羰基可选自甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和丁氧基羰基；所述烷基亚磺酰基可选自甲烷亚磺酰基、乙烷亚磺酰基和异丙烷亚磺酰基；所述烷基磺酰基可选自甲烷磺酰基、乙烷磺酰基和异丙烷磺酰基；且所述烷基氨基可选自甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基和二乙基氨基。

尤其是， R_1 和 R_2 可选自氢原子；烷基，例如 C_1 - C_7 烷基；烷氧基，例如 C_1 - C_7 烷氧基；烷硫基，例如 C_1 - C_7 烷硫基；氨基、烷基氨基，如 C_1 - C_7 烷基氨基、烷氧基羰基，如 C_1 - C_7 烷氧基羰基，和羧基。

例如，所述 C_1 - C_7 烷基可以为甲基、乙基或丙基；所述 C_1 - C_7 烷氧基可以为甲氧基、乙氧基或丙氧基；所述 C_1 - C_7 烷硫基可以为甲硫基、乙硫基或丙硫基；所述 C_1 - C_7 烷基氨基可以为乙基氨基或二乙基氨基。

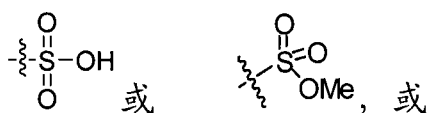
根据本发明，P表示氢原子，或

P表示：

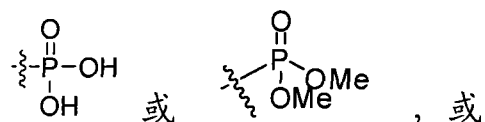


其中 P_1 、 P_2 和 P_3 选自氢原子、烷基和 C_{14} - C_{22} 烯基，其中所述烷基和烯基任选被羟基取代，或

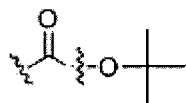
P 表示：



P 表示：



P 表示：



本发明化合物的实例是下述化合物，其中 P 为氢，且 Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{20} 烯基，其中：

- R_1 和 R_2 中之一为甲基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为乙基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为丙基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为甲氧基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为乙氧基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为丙氧基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为甲硫基(thiomethyl)，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为乙硫基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为丙硫基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为乙基氨基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为苄基，且另一个为氢原子；
- R_1 和 R_2 中之一为二乙基氨基，且另一个为氢原子；或

R_1 和 R_2 中之一为氨基, 且另一个为氢原子。

本发明化合物的其它实例为下述化合物, 其中 P 为氢, 且 Y 为具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{20} 烯基中, 其中:

R_1 和 R_2 中之一为甲基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为乙基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为丙基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为甲氧基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为乙氧基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为丙氧基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为苄基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为甲硫基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为乙硫基, 且另一个为氢原子; 或

R_1 和 R_2 中之一为丙硫基, 且另一个为氢原子。

本发明化合物的另一些实例为下述化合物, 其中 P 为氢, 且 Y 为具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{18} 烯基, 其中:

R_1 和 R_2 中之一为甲基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为乙基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为丙基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为甲氧基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为乙氧基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为丙氧基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为甲硫基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为乙硫基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为丙硫基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为乙基氨基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为苄基, 且另一个为氢原子;

R_1 和 R_2 中之一为二乙基氨基, 且另一个为氢原子; 或

R_1 和 R_2 中之一为氨基, 且另一个为氢原子。

本发明化合物的其它实例为下述化合物, 其中 P 为氢, 且 Y 为具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{16} 烯基, 其中:

R_1 和 R_2 中之一为甲基, 且另一个为氢原子;

- R₁ 和 R₂ 中之一为乙基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为丙基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为甲氧基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为乙氧基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为丙氧基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为甲硫基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为乙硫基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为丙硫基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为乙基氨基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为苜基, 且另一个为氢原子;
- R₁ 和 R₂ 中之一为二乙基氨基, 且另一个为氢原子; 或
- R₁ 和 R₂ 中之一为氨基, 且另一个为氢原子。

在本发明式(I)的 ω -3 脂质化合物中, R₁ 和 R₂ 可相同或不同。当它们不同时, 式(I)化合物能够以立体异构体形式存在。应该理解本发明包括所有式(I)化合物的光学异构体或其混合物, 包括外消旋体。因此, 本发明包括, R₁ 与 R₂ 不同时, 作为(R)或(S)对映异构体的外消旋或对映异构体纯的式(I)化合物。

本发明也涉及式(I)的 ω -3 化合物, 其用作药物或用于诊断目的, 例如用于电子发射断层扫描(PET)。而且本发明的化合物和组合物可用作化妆品, 尤其用于皮肤的局部制剂。那些制剂可以用于多种目的, 包括治疗牛皮癣。

而且, 本发明涉及包含式(I)的 ω -3 脂质化合物的药物组合物。该药物组合物可包含可药用载体、赋形剂或稀释剂, 或其任一组合, 且适合配制为用于口服给药, 例如胶囊或药袋(sachet)形式。式(I)化合物的合适的日剂量为 5 mg-10 g 的所述化合物; 50 mg-1 g 的所述化合物, 或 50 mg-200 mg 的所述化合物。

本发明也涉及包含式(I)的 ω -3 脂质化合物的脂质组合物。适合地, 所述 ω -3 脂质化合物存在的浓度为脂质组合物的至少 60 重量%, 或至少 80 重量%。脂质组合物还可以包含 ω -3 脂肪醇, 或其前药, 其选自(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(EPA)、(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇酸(DHA)、(全-Z)-6,9,12,15,18-二十一碳五烯-1-醇酸(HPA)、和/或(全-Z)-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(DPA), 或其衍生物, 即以其 2-取代的形式存在, 和/或可

药用抗氧化剂，如生育酚。

而且，本发明涉及式(I)的 ω -3 脂质化合物在制备用于下述应用的药物中的用途：

- 活化或调节至少一种人过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)同工型，其中所述过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)为过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 和/或 γ 。
- 治疗和/或预防外周胰岛素抵抗和/或糖尿病病症。
- 降低血浆胰岛素(plasma insulin)、血糖(blood glucose)和/或血清甘油三酯(serum triglycerides)。
- 治疗和/或预防 II 型糖尿病。
- 预防和/或治疗甘油三酯水平升高、LDL 胆固醇水平升高和/或 VLDL 胆固醇水平升高。
- 预防和/或治疗高血脂症(hyperlipidemic condition)，如高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)。
- 增加人血清 HDL 水平。
- 治疗和/或预防肥胖或超重病症。
- 降低体重和/或预防体重增加。
- 治疗和/或预防脂肪肝疾病，如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。
- 治疗胰岛素抵抗、血脂过多(hyperlipidemia)和/或肥胖或超重病症。
- 在制备用于治疗或/或预防炎性疾病或病症。

本发明也涉及治疗和/或预防上述病症的方法，包括向有此需要的哺乳动物给药药理学活性量的式(I)化合物。

而且，本发明包括制备式(I)的 ω -3 脂质化合物的方法。

发明详述

研究表明在多不饱和脂肪酸的 α -位引入取代基增加它们对核受体，尤其是对 PPARs 的亲合力。因为 PPARs 是能量内环境稳定和炎症的关键调节因子，所以许多研究关注合成 PPAR 配体的进展。

PUFAs 的羧酸官能团对于靶向 PPARs 的结合是非常重要的，但该可离子化的基团可阻碍药物通过肠壁的细胞膜。因此，药物中的羧酸官能团通常被保护成酯。极性较低的酯能够通过脂肪细胞膜，且进入血流后其被血液中

的酯酶水解为游离酸。

也可能血浆酶没有足够快地将这些酯水解，而这种从酯到游离酸的转化主要发生在肝的下游。对于多不饱和脂肪酸的乙基酯也发生相同事件，其在体内水解为游离酸。

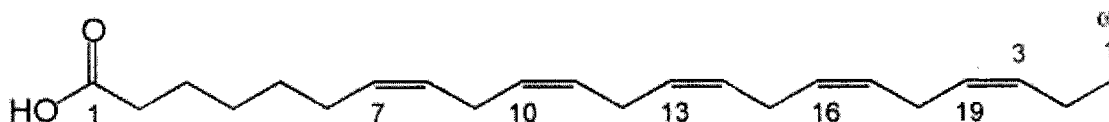
因为 2-取代的多不饱和脂肪酸衍生物用于治疗目的潜能，本发明化合物为新颖的 α -取代的脂肪酸的前药。这些前药可具有治疗活性提高，生物利用度和通过细胞膜的能力增加。

每个 PPAR 受体同工型表现出不同形式的表达和重叠，从而产生不同的生物活性。而 PPAR- α 和 PPAR- γ 分别主要存在于肝和脂肪组织中，PPAR- δ 同时表达。由于 PPAR 受体同工型不同分布，靶向这些受体的药物应该靶向其中表达所需受体的组织。除链长和双键数目的改变外，官能团的改变可能使本发明化合物产生一种组织特异性。

示例性的实施方案包括 ω -3 多不饱和醇或其前药，其在 2 位被取代。而且，包含本发明 ω -3 化合物的脂质组合物可降低甘油三酯水平和胆固醇，且同时增加 HDL 水平。本发明的药物产品也可对炎性疾病、神经元发育和视觉功能具有提高的作用。

命名和术语

脂肪酸为直链烃，其在一端(α)具有羧基(COOH)，且在另一端(ω)通常为甲基。脂肪酸根据从 ω 端的第一个双键的位置命名。术语 ω -3 (omega-3) 表示该第一个双键存在于从碳链的末端 CH_3 端(ω)数的第 3 个碳-碳键。然而，根据化学命名规则，碳原子的编号从 α 端开始。



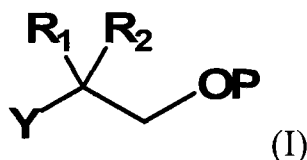
根据本发明，羧基已经被新的醇形式的官能团代替，或其前药。

本文所用的表述“被亚甲基间隔的双键(methylene interrupted double bonds)”是指下述情况，其中在 ω -3 脂质化合物的碳链中亚甲基位于 2 个单独的双键之间。

贯穿本说明书，术语“2-取代的”、“在 2 位被取代”和“从 ω -3 脂质化合物的官能团起算，在碳 2 处被取代”是指在符合上述碳链编号的表示为 2 的碳原子上的取代。或者，这样的取代可以称作“2-取代”。

贯穿本说明书,术语“ ω -3 脂质化合物”(相应于 ω -3 或 n-3)是指从如上定义的碳链的 ω 末端起的第 3 个碳-碳键处具有第一个双键的脂质化合物。

本发明的基本思想是式(I)的 ω -3 脂质化合物,或其任何可药用复合物、溶剂合物、盐或前药:

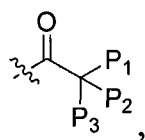


其中

R_1 和 R_2 相同或不同,且选自氢原子、羟基、烷基、卤素原子、烷氧基、酰氧基、酰基、烯基、炔基、芳基、烷硫基、烷氧基羰基、羧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基和烷基氨基;

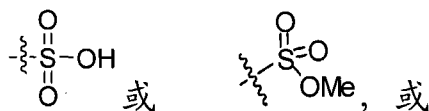
P 表示氢原子, 或

P 表示:

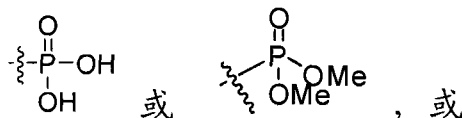


其中 P_1 、 P_2 和 P_3 选自氢原子、烷基和 C_{14} - C_{22} 烯基,其中所述烷基和烯基任选被羟基取代, 或

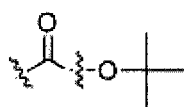
P 表示:



P 表示:



P 表示:

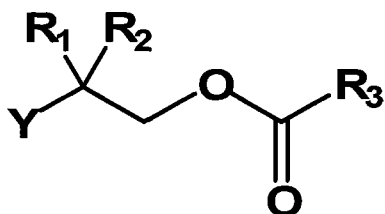


; 且

Y 为具有至少一个 E 和/或 Z 构型双键的 C₁₄-C₂₂ 烯基;

条件是 R₁ 和 R₂ 不同时为氢原子。

所得化合物为 2-取代的 ω-3 脂质化合物, 即从羰基端起算在 2 位碳原子被取代的 ω-3 脂质化合物。更具体地, 所得化合物为 2-取代的多不饱和 ω-3 醇, 或其前药。示例性的前药涉及式(II)的 ω-3 脂质化合物:

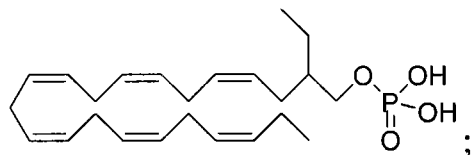
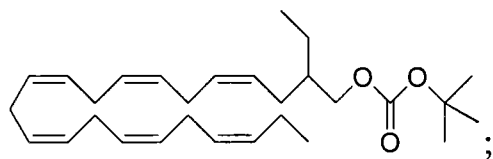
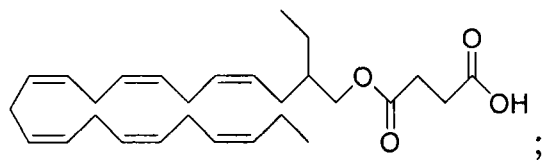
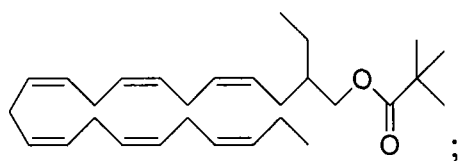


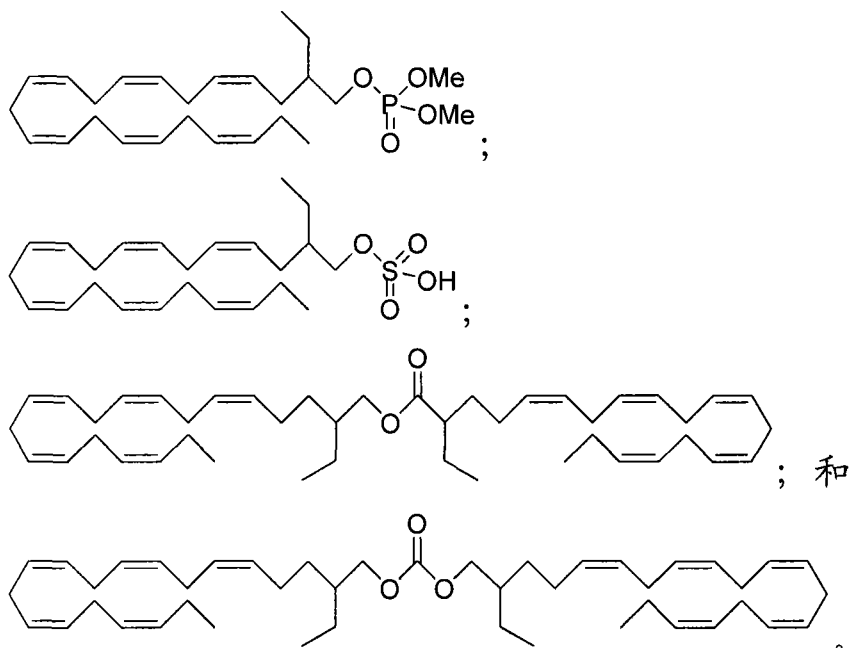
(II)

其中:

-R₃ 为 C₁-C₆ 烷基。

其它示例性的前药包括:





其它示例性的实施方案包括下述在 2 位被取代的 ω -3 衍生物:

- (全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇,
- (全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇,
- (全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-醇,
- (全-Z)-6,9,12,15-十八碳四烯-1-醇,
- (全-Z)-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇,
- (全-Z)-11,14,17-二十碳三烯-1-醇,
- (全-Z)-6,9,12,15,18,21-二十四碳六烯-1-醇,
- (4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳五烯-1-醇,
- (5E,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳五烯-1-醇,
- (全-Z)-8,11,14,17-二十碳四烯-1-醇, 和
- (4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳六烯-1-醇。

在上述对于 R_1 和 R_2 所列的可能的取代基中, 优选的实施方案为低级烷基, 尤其为甲基和乙基。其它示例性取代基如低级烷氧基或低级烷硫基, 即具有 1-3 个碳原子。 R_1 或 R_2 中的一个使用任何这些取代基之一, 而另一个为氢, 认为这样提供最有效的结果。

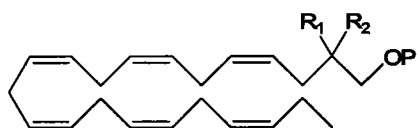
示例性的 ω -3 多不饱和脂质(其可在所述位置被取代)包括(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇、(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇、(全-Z)-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇和(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-

醇。合适的取代基包括氢原子和低级烷基，优选具有 1-3 个碳原子，且更优选具有 2-3 个碳原子。

根据本发明的 ω -3 脂质化合物，即被取代的 ω -3 醇及其可能的前药被分为下述 A-H 类：

A 类

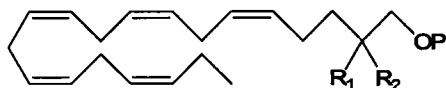
(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇，或其前药，其在从所述官能团起算的 2 位被取代：



Y = 具有 6 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{20} 烯基。

B 类

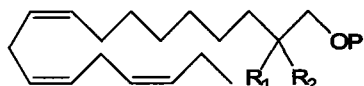
(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇，或其前药，其在从所述官能团起算的 2 位被取代：



Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{18} 烯基。

C 类

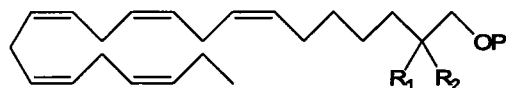
(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯-1-醇，或其前药，其在从所述官能团起算的 2 位被取代：



Y = 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{16} 烯基。

D 类

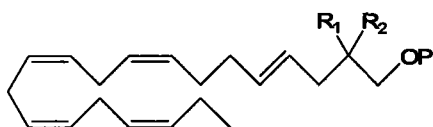
(全-Z)-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇，其前药，其在从所述官能团起算的 2 位被取代：



Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₂₀ 烯基。

E 类

(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳五烯-1-醇，或其前药，其在从所述官能团起算的 2 位被取代：



Y = 具有 5 个双键的 C₁₈ 烯基。

F 类

(全-Z)-11,14,17-二十碳三烯-1-醇，或其前药，其在从所述官能团起算的 2 位被取代：



Y = 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基。

G 类

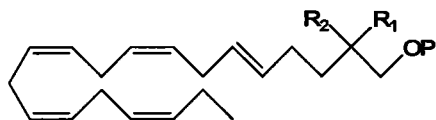
(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳六烯-1-醇，或其前药，其在从所述官能团起算的 2 位被取代：



Y = 具有 6 个双键的 C₂₀ 烯基。

H 类

(5E,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳五烯-1-醇，或其前药，其在从所述官能团起算的 2 位被取代：

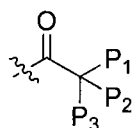


Y = 具有 5 个双键的 C₁₈ 烯基。

其中 P 为 -CH₂COOH。

I 类

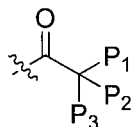
α-取代的 ω-3 脂质化合物，其中 P 表示：



其中 P₁、P₂ 和 P₃ 各自为氢原子，且其中 R₁、R₂ 和 Y 如上定义。

J 类

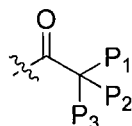
α-取代的 ω-3 脂质化合物，其中 P 表示：



其中 P₁、P₂ 和 P₃ 各自为甲基，且其中 R₁、R₂ 和 Y 如上定义。

K 类

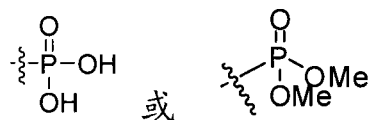
α-取代的 ω-3 脂质化合物，其中 P 表示：



其中 P₁ 为被羟基取代的乙基，P₂ 和 P₃ 各自为氢原子，且其中 R₁、R₂ 和 Y 如上定义。

L 类

α-取代的 ω-3 脂质化合物，其中 P 表示：



其中 R₁、R₂ 和 Y 如上定义。

M 类

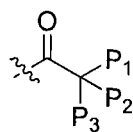
α-取代的 ω-3 脂质化合物，其中 P 表示：



其中 R₁、R₂ 和 Y 如上定义。

N 类

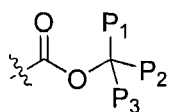
α-取代的 ω-3 脂质化合物，其中 P 表示：



其中 P₁、P₂ 和 P₃ 各自为甲基。

O 类

α-取代的 ω-3 脂质化合物，其中 P 表示：



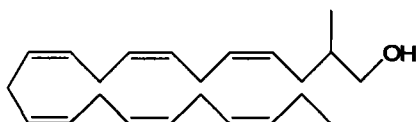
其中 P₁ 为烯基，且 P₂ 和 P₃ 各自为氢原子，且其中 R₁、R₂ 和 Y 如上定义。

A 类 - 实施例(1)-(8):

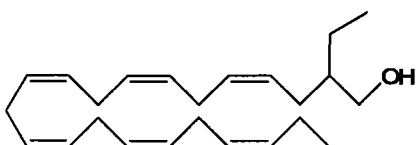
对于所有实施例(1)-(8):

P 为氢。

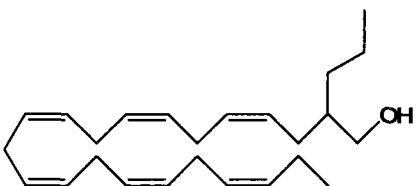
Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的双键的 C₂₀ 烯基。



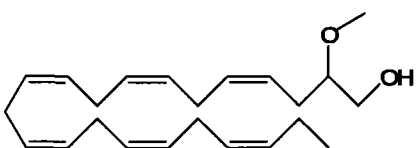
(全-Z)-2-甲基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(1)

 $R_1 = \text{甲基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或 $R_2 = \text{甲基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$ 

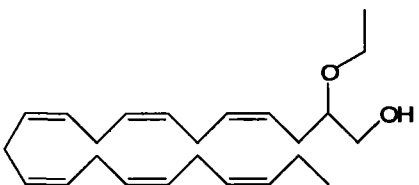
(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(2)

 $R_1 = \text{乙基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或 $R_2 = \text{乙基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$ 

(全-Z)-2-丙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(3)

 $R_1 = \text{丙基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或 $R_2 = \text{丙基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$ 

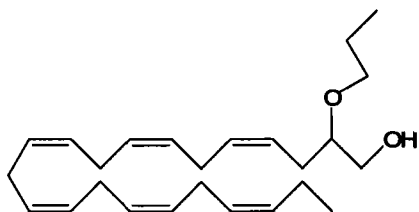
(全-Z)-2-甲氧基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(4)

 $R_1 = \text{甲氧基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或 $R_2 = \text{甲氧基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$ 

(全-Z)-2-乙氧基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(5)

$R_1 =$ 乙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

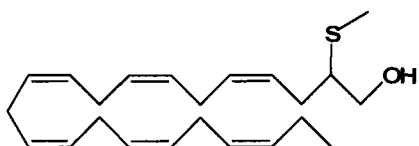
$R_2 =$ 乙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-丙氧基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(6)

$R_1 =$ 丙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

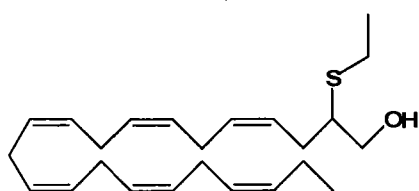
$R_2 =$ 丙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-甲硫基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(7)

$R_1 =$ 甲硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 甲硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙硫基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(8)

$R_1 =$ 乙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

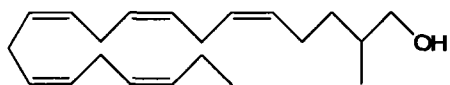
$R_2 =$ 乙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子

B类 - 实施例(9)-(17):

对于所有的实施例(9)-(17):

P = 氢原子

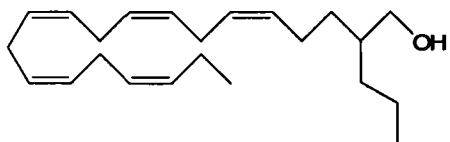
Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{18} 烯基。



(全-Z)-2-甲基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(9)

 $R_1 = \text{甲基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或 $R_2 = \text{甲基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$ 

(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(10)

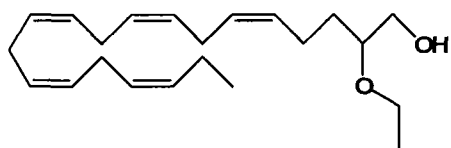
 $R_1 = \text{乙基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或 $R_2 = \text{乙基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$ 

(全-Z)-2-丙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(11)

 $R_1 = \text{丙基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或 $R_2 = \text{丙基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$ 

(全-Z)-2-甲氧基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(12)

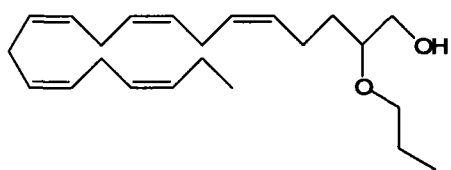
 $R_1 = \text{甲氧基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或 $R_2 = \text{甲氧基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



(全-Z)-2-乙氧基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(13)

$R_1 =$ 乙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 乙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-丙氧基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(14)

$R_1 =$ 丙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

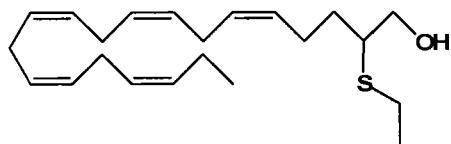
$R_2 =$ 丙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-甲硫基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(15)

$R_1 =$ 甲硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

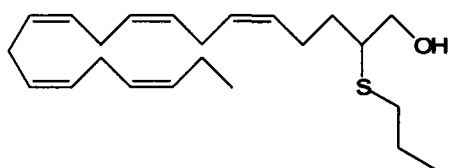
$R_2 =$ 甲硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙硫基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(16)

$R_1 =$ 乙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 乙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-丙硫基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(17)

$R_1 =$ 丙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

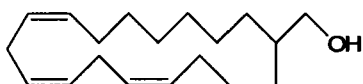
$R_2 =$ 丙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子

C类 - 实施例(18)-(26):

对于所有实施例(18)-(26):

$P =$ 氢原子

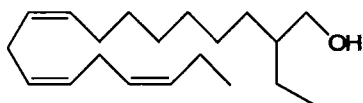
$Y =$ 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{16} 烯基



(全-Z)-2-甲基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(18)

$R_1 =$ 甲基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

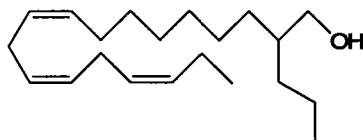
$R_2 =$ 甲基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(19)

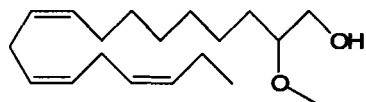
$R_1 =$ 乙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 乙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



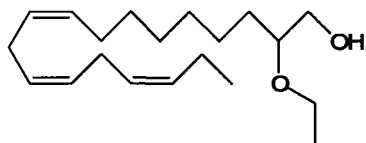
(全-Z)-2-丙基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(20)

$R_1 =$ 丙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 丙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



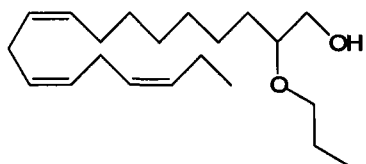
(全-Z)-2-甲氧基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(21)

$R_1 =$ 甲氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 甲氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



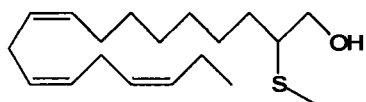
(全-Z)-2-乙氧基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(22)

$R_1 =$ 乙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 乙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



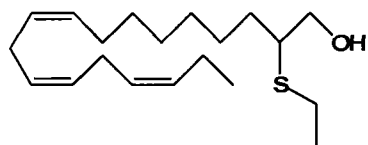
(全-Z)-2-丙氧基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(23)

$R_1 =$ 丙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 丙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-甲硫基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(24)

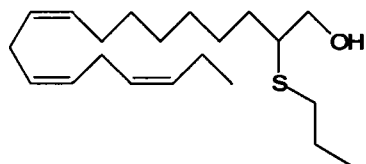
$R_1 =$ 甲硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 甲硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙硫基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(25)

$R_1 =$ 乙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 乙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-丙硫基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇(26)

$R_1 =$ 丙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

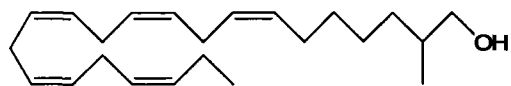
$R_2 =$ 丙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子

D类 - 实施例 (27)-(35):

对于所有实施例(27)-(35):

P = 氢原子

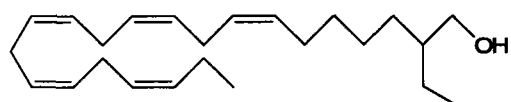
Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{20} 烯基



(全-Z)-2-甲基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(27)

$R_1 =$ 甲基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

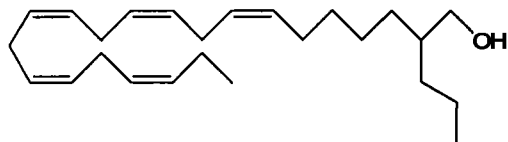
$R_2 =$ 甲基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(28)

$R_1 = \text{乙基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或

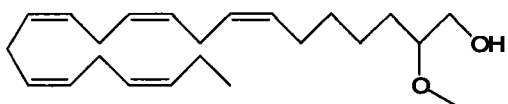
$R_2 = \text{乙基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



(全-Z)-2-丙基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(29)

$R_1 = \text{丙基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或

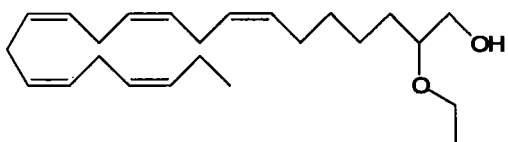
$R_2 = \text{丙基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



(全-Z)-2-甲氧基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(30)

$R_1 = \text{甲氧基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或

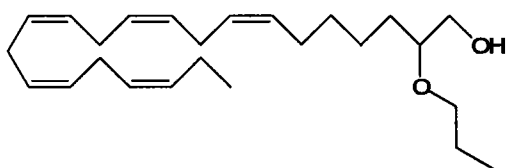
$R_2 = \text{甲氧基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



(全-Z)-2-乙氧基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(31)

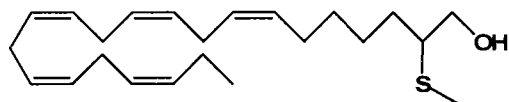
$R_1 = \text{乙氧基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或

$R_2 = \text{乙氧基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



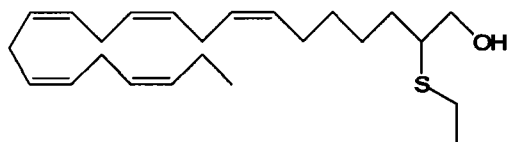
(全-Z)-2-丙氧基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(32)

$R_1 =$ 丙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 丙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



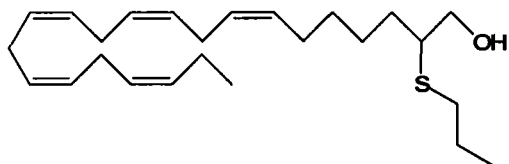
(全-Z)-2-甲硫基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(33)

$R_1 =$ 甲硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 甲硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙硫基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(34)

$R_1 =$ 乙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 乙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-丙硫基-7,10,13,16,19-二十二碳五烯-1-醇(35)

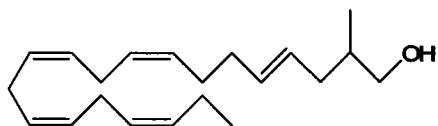
$R_1 =$ 丙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 丙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子

E 类 - 实施例(36)-(44):

对于所有实施例(36)-(44)

Y = 具有 5 个双键的 C_{18} 烯基

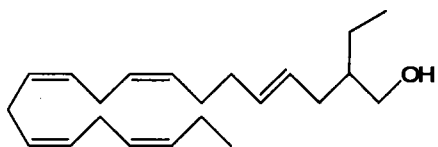
P = 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-甲基-二十碳五烯-1-醇(36)

$R_1 =$ 甲基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

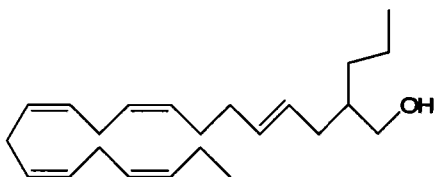
$R_2 =$ 甲基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-乙基-二十碳五烯-1-醇(37)

$R_1 =$ 乙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

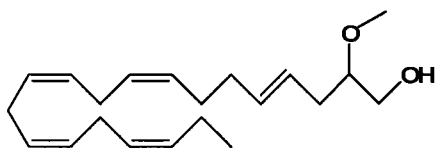
$R_2 =$ 乙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-丙基-二十碳五烯-1-醇(38)

$R_1 =$ 丙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

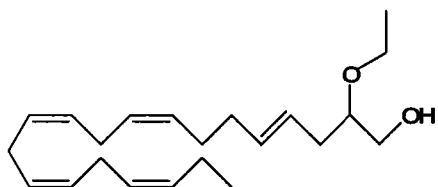
$R_2 =$ 丙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-甲氧基-二十碳五烯-1-醇(39)

$R_1 =$ 甲氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

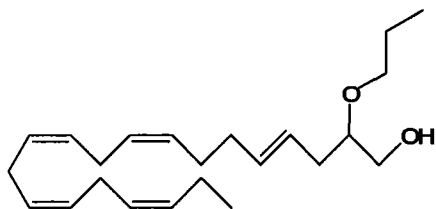
$R_2 =$ 甲氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-乙氧基-二十碳五烯-1-醇(40)

$R_1 =$ 乙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

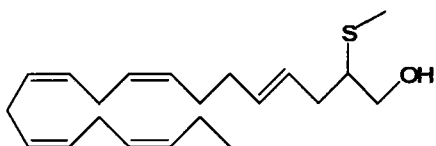
$R_2 =$ 乙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-丙氧基-二十碳五烯-1-醇(41)

$R_1 =$ 丙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

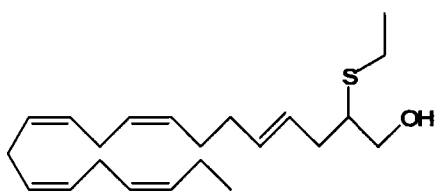
$R_2 =$ 丙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-甲硫基-二十碳五烯-1-醇(42)

$R_1 =$ 甲硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

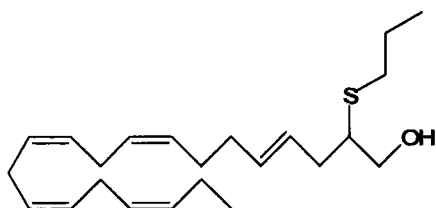
$R_2 =$ 甲硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-乙硫基-二十碳五烯-1-醇(43)

$R_1 =$ 乙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 乙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,8Z,11Z,14Z,17Z)-2-丙硫基-二十碳五烯-1-醇(44)

$R_1 =$ 丙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

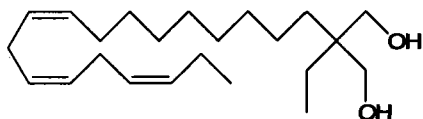
$R_2 =$ 丙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子

F类 - 实施例 (45)-(54)

对于所有实施例

$Y =$ 具有3个被亚甲基间隔的Z构型双键的 C_{18} 烯基

$P =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙基,2-羟基甲基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(45)

$R_1 =$ 乙基, 且 $R_2 =$ 羟基, 或

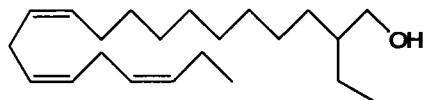
$R_2 =$ 羟基, 且 $R_1 =$ 乙基



(全-Z)-2-甲基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(46)

$R_1 =$ 甲基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

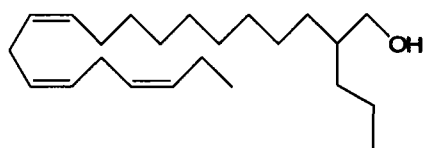
$R_2 =$ 甲基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(47)

$R_1 =$ 乙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

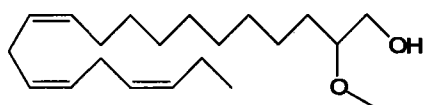
$R_2 =$ 乙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-丙基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(48)

$R_1 =$ 丙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

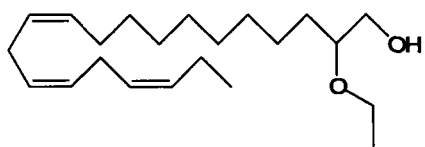
$R_2 =$ 丙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-甲氧基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(49)

$R_1 =$ 甲氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

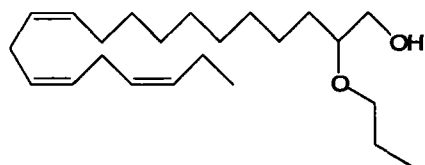
$R_2 =$ 甲氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙氧基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(50)

$R_1 =$ 乙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

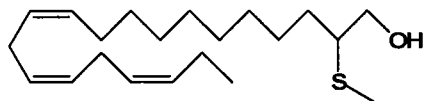
$R_2 =$ 乙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-丙氧基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(51)

$R_1 =$ 丙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

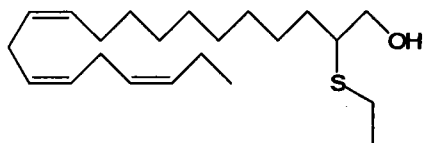
$R_2 =$ 丙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-甲硫基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(52)

$R_1 =$ 甲硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

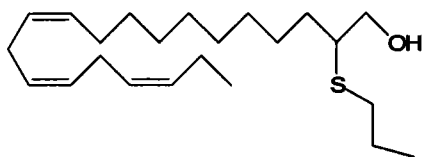
$R_2 =$ 甲硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙硫基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(53)

$R_1 =$ 乙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 乙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-丙硫基-11,14,17-二十碳三烯-1-醇(54)

$R_1 =$ 丙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 丙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子

G类 - 实施例(55)-(63):

对于所有实施例(55)-(63):

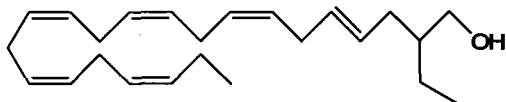
Y = 具有 6 个双键的 C_{20} 烯基

P = 氢原子



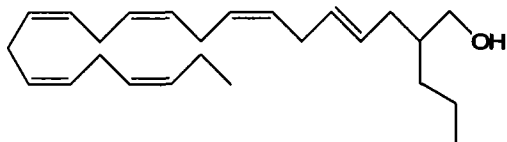
4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-2-甲基-二十二碳六烯-1-醇(55)

$R_1 = \text{甲基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或
 $R_2 = \text{甲基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



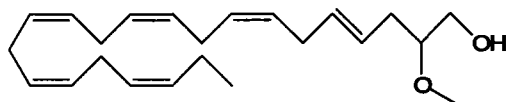
(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-2-乙基-二十二碳六烯-1-醇(56)

$R_1 = \text{乙基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或
 $R_2 = \text{乙基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



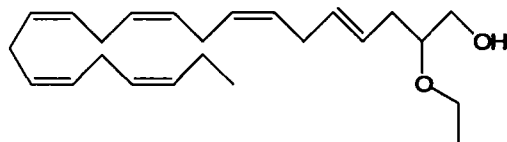
(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-2-丙基-二十二碳六烯-1-醇(57)

$R_1 = \text{丙基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或
 $R_2 = \text{丙基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



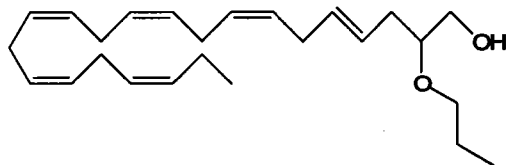
(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-2-甲氧基-二十二碳六烯-1-醇(58)

$R_1 = \text{甲氧基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或
 $R_2 = \text{甲氧基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-2-乙氧基-二十二碳六烯-1-醇(59)

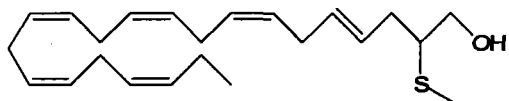
$R_1 = \text{乙氧基}$, 且 $R_2 = \text{氢原子}$, 或
 $R_2 = \text{乙氧基}$, 且 $R_1 = \text{氢原子}$



(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-2-丙氧基-二十二碳六烯-1-醇(60)

$R_1 =$ 丙氧基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

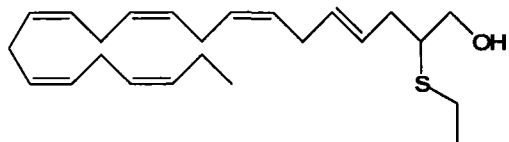
$R_2 =$ 丙氧基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-2-甲硫基-二十二碳六烯-1-醇(61)

$R_1 =$ 甲硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

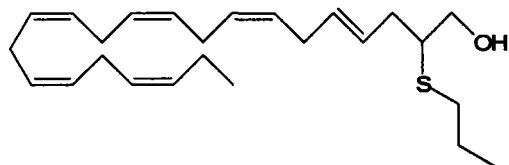
$R_2 =$ 甲硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-2-乙硫基-二十二碳六烯-1-醇(62)

$R_1 =$ 乙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

$R_2 =$ 乙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(4E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-2-丙硫基-二十二碳六烯-1-醇(63)

$R_1 =$ 丙硫基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或

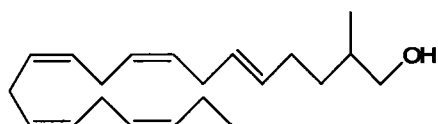
$R_2 =$ 丙硫基, 且 $R_1 =$ 氢原子

H类 - 实施例(64)-(66):

对于所有实施例(64)-(66):

Y = 具有 5 个双键的 C₁₈ 烯基

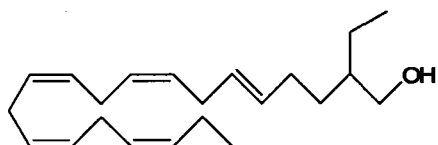
P = 氢原子



5E,8Z,11Z,14Z,17Z-2-甲基-二十碳五烯-1-醇(64)

R₁ = 甲基, 且 R₂ = 氢原子, 或

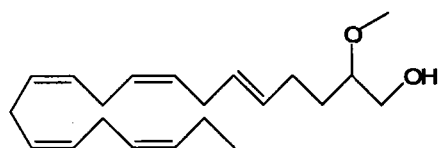
R₂ = 甲基, 且 R₁ = 氢原子



5E,8Z,11Z,14Z,17Z-2-乙基-二十碳五烯-1-醇(65)

R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或

R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子



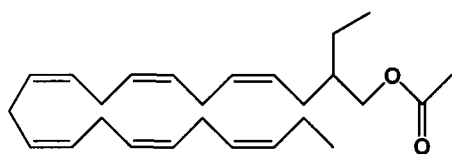
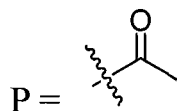
5E,8Z,11Z,14Z,17Z-2-乙氧基-二十碳五烯-1-醇(66)

R₁ = 乙氧基, 且 R₂ = 氢原子, 或

R₂ = 乙氧基, 且 R₁ = 氢原子

I类- 实施例(67)-(69):

对于所有实施例(67)-(69):

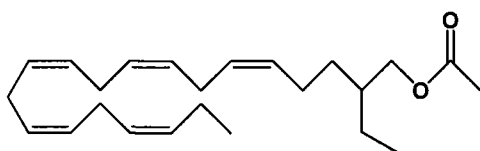


(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 乙酸酯 (67)

Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的双键的 C₂₀ 烯基

R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或

R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

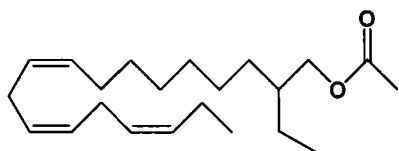


(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇 乙酸酯(68)

Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基

R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或

R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子



(全-Z)-2-乙基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇 乙酸酯 (69)

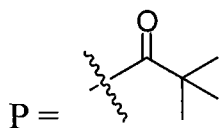
Y = 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₆ 烯基

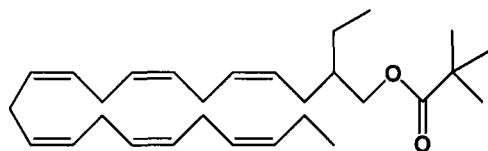
R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或

R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

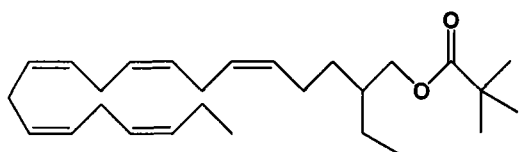
J 类- 实施例 (70)-(72):

对于所有实施例(70)-(72):

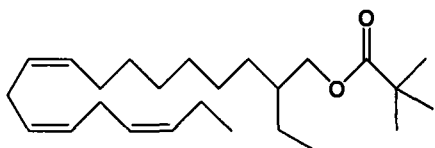




(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 新戊酸酯(70)

Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的双键的 C₂₀ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇 新戊酸酯(71)

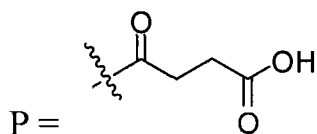
Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

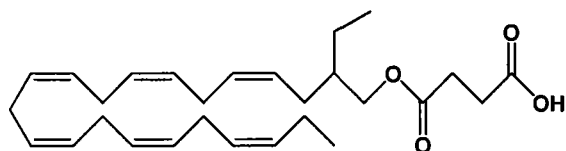
(全-Z)-2-乙基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇 新戊酸酯(72)

Y = 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₆ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

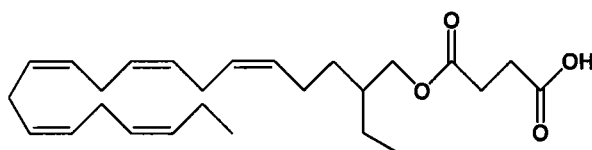
K 类 - 实施例(73)-(75):

对于所有实施例(73)-(75):

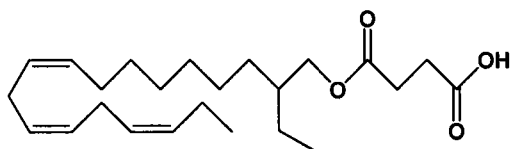




(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 半琥珀酸酯 (73)

Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的双键的 C₂₀ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇 半琥珀酸酯 (74)

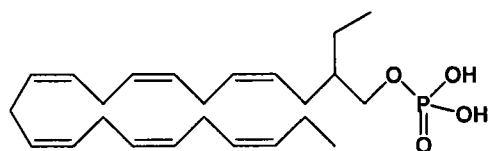
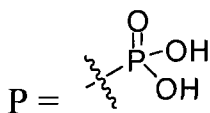
Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

(全-Z)-2-乙基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇 半琥珀酸酯 (75)

Y = 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₆ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

L 类- 实施例(76)-(78):

对于所有实施例(76)-(78):

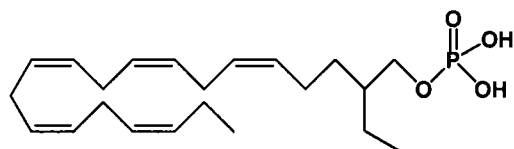


(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 磷酸酯 (76)

Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的双键的 C₂₀ 烯基

R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或

R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

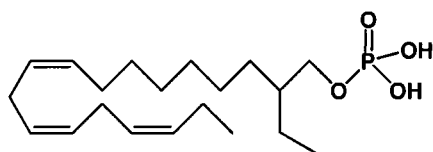


(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇 磷酸酯 (77)

Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基

R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或

R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子



(全-Z)-2-乙基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇 磷酸酯 (78)

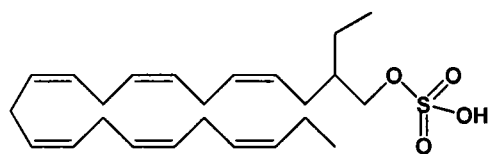
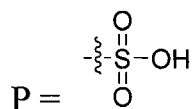
Y = 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₆ 烯基

R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或

R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

M 类 - 实施例(79)-(81):

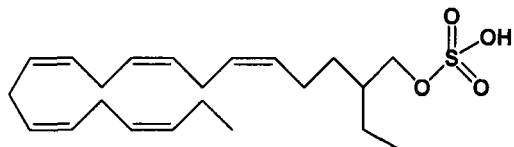
对于所有实施例(79)-(81):



(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 磺酸酯 (79)

Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的双键的 C₂₀ 烯基

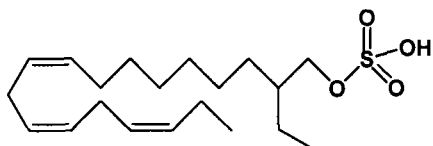
$R_1 =$ 乙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 乙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇 磺酸酯 (80)

Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{18} 烯基

$R_1 =$ 乙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 乙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



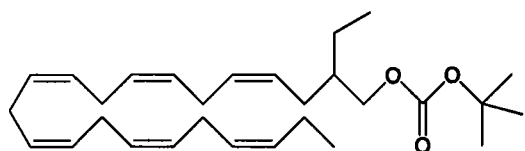
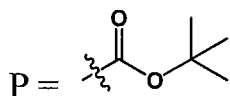
(全-Z)-2-乙基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇 磺酸酯 (81)

Y = 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C_{16} 烯基

$R_1 =$ 乙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 乙基, 且 $R_1 =$ 氢原子

N 类- 实施例(82)-(84):

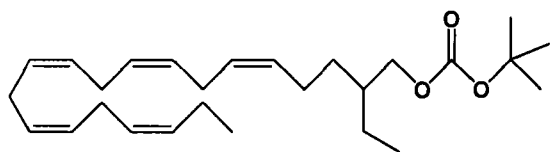
对于所有实施例(82)-(84):



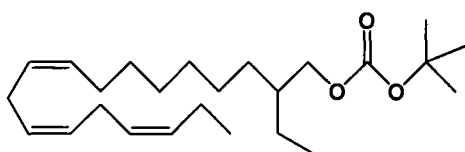
(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 叔丁基 碳酸酯 (82)

Y 为具有 6 个被亚甲基间隔的双键的 C_{20} 烯基

$R_1 =$ 乙基, 且 $R_2 =$ 氢原子, 或
 $R_2 =$ 乙基, 且 $R_1 =$ 氢原子



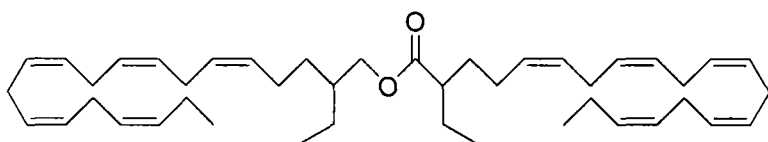
(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇叔丁基碳酸酯 (83)

Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

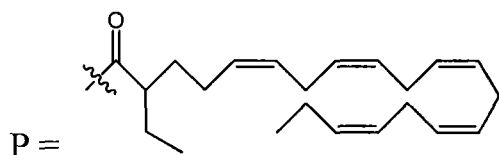
(全-Z)-2-乙基-9,12,15-十八碳三烯-1-醇叔丁基碳酸酯 (84)

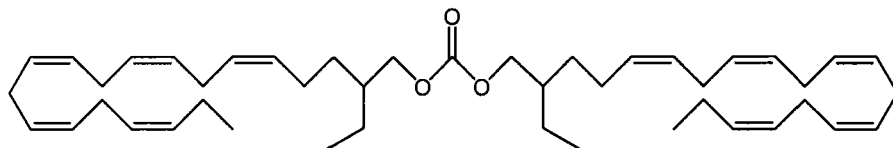
Y = 具有 3 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₆ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

O 类 - 实施例(85)-(86):

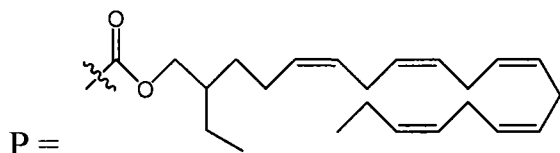


(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸酯 (85)

Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子



(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯-1-醇(全-Z)-2-乙基-5,8,11,14,17-二十碳五烯基 碳酸酯 (86)



Y = 具有 5 个被亚甲基间隔的 Z 构型双键的 C₁₈ 烯基

R₁ = 乙基, 且 R₂ = 氢原子, 或

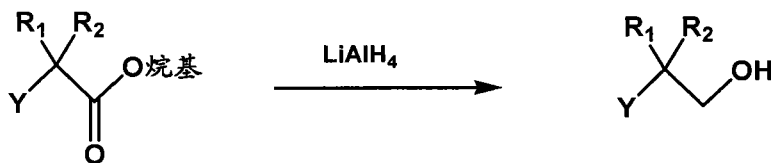
R₂ = 乙基, 且 R₁ = 氢原子

制备本发明化合物的方法

方法(一般方法)

所有本发明的醇可从它们相应的羧酸或酯在还原条件下制备。

2-取代的 ω-3 多不饱和酯或羧酸可通过使用将氢转移至羰基化合物的试剂, 从而被还原为它们相应的醇。这些还原剂的实例为: 铝锂氢化物如 LiAlH₄、LiAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)、LiAlH[OC(CH₃)₃]₃, 或硼氢化物如: LiBH₄, Ca(BH₄)₂。合适的溶剂包括在无水条件下还原反应中通常使用的乙醚或 THF。



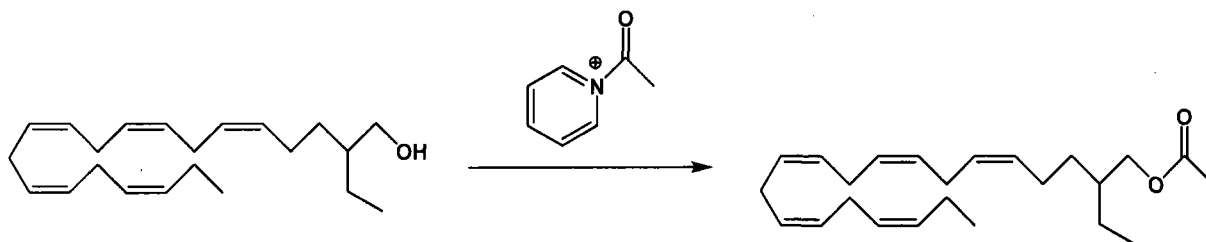
方案(I)

而且, 2-取代的(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸乙酯的合成公开于专利申请 IB2006/001155 中。

方法 II: ω-3 多不饱和醇的酯的制备

合成酯的最常用的方法是通过醇与酰氯或其它活化的羧酸衍生物的反应。当醇与酰氯反应时，常用的制备方法通常使用吡啶作为催化剂。4-二甲氨基-吡啶(DMAP)也是该反应中常用的催化剂。也可以使用 Fisher 酯化方法，其中醇与羧酸在酸催化剂的存在下反应。

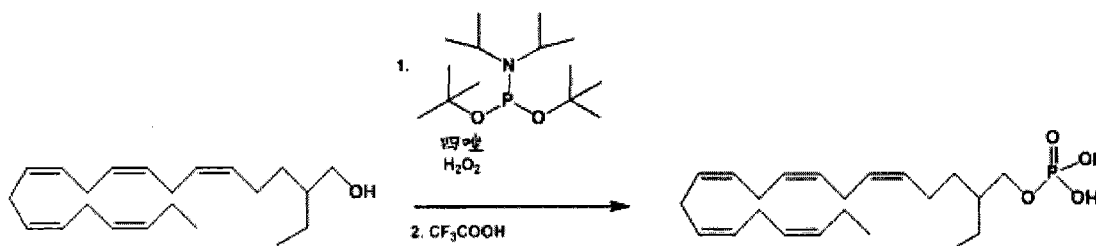
方案(II)说明了制备 ω -3 多不饱和醇的前药的实例。



方案(II)

方法 III: ω -3 多不饱和醇的磷酸酯的制备

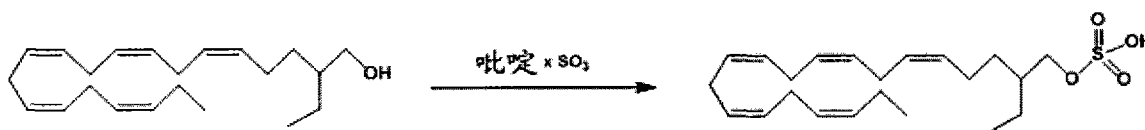
叔丁基保护的磷酸酯可通过醇与二叔丁基二异丙基亚磷酰胺和过氧化氢在四唑存在下反应制备。通过三氟乙酸脱保护得到磷酸酯(方案 III)。



方案(III)

方法 IV: ω -3 多不饱和醇的磺酸酯的制备

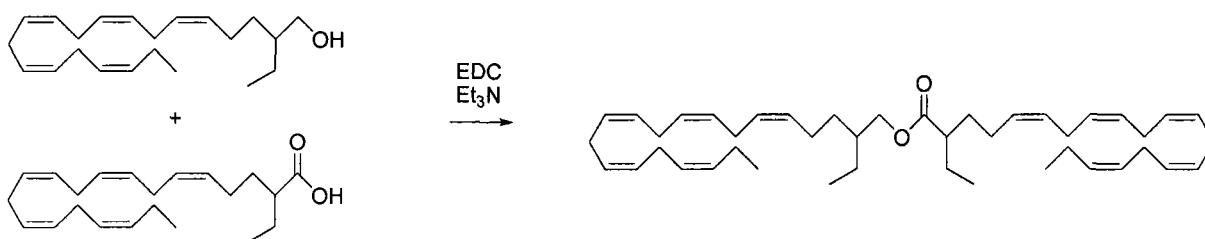
磺酸酯可通过醇与吡啶 \times SO_3 的反应制备，如方案(IV)中所示。



方案(IV)

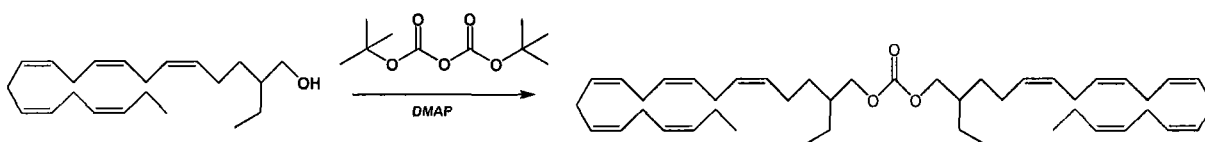
方法 V: ω -3 多不饱和醇的 ω -3 多不饱和酯的制备

一般方法包括使 1 当量的多不饱和脂肪酸与 1 当量的多不饱和醇在 EDC (1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐) 或其它的羧酸活化剂, 和碱 (如三乙胺或二异丙基乙基胺) 存在下, 在合适的溶剂中反应。实例如方案(V) 中所示。



方案(V)

碳酸酯通过醇与二-叔丁基-焦碳酸酯(Boc-O-Boc), 在碱(如 DMAP)存在下反应, 如方案(VI)中所示。

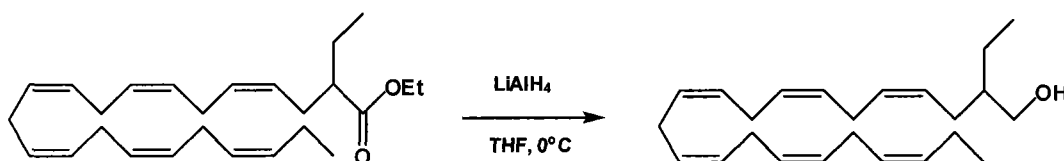


方案(VI)

合成方法

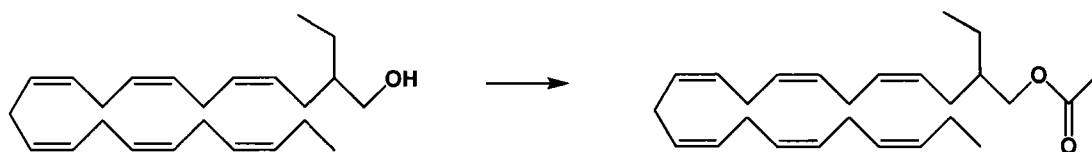
2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(脂质化合物 2)的制备:

2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸乙酯



将于 5 mL 无水 THF 中的 (PRB-2, 0.81 g, 2.11 mmol) 加入到搅拌的 LAH (0.084 g, 2.21 mmol) 于 15 mL 无水 THF 中的混悬液中, 保持在 0°C。于 0°C 惰性气氛下搅拌所得溶液 30 分钟, 加入 10% NH₄Cl (20 mL), 且通过短硅藻土垫过滤。该垫用水 (20 mL) 和庚烷 (20 mL) 洗涤, 且分离各层。水相用庚烷 (20 mL) 萃取, 且合并的有机层用盐水 (20 mL) 洗涤, 并干燥 (MgSO₄)。通过快速色谱 (庚烷 : EtOAc 9:1) 纯化, 得到 0.33 g (46 %) 标题化合物, 为无色油状物; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0.86-0.98 (m, 6H), 1.26-1.54 (m, 3H), 1.98-2.17 (m, 4H), 2.76-2.90 (m, 10H), 3.51 (d, 2H), 5.27-5.48 (m, 12H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 11.29, 14.18, 20.47, 23.33, 25.46, 25.54, 25.57, 25.58, 25.60, 28.41, 42.50, 65.05, 126.94, 127.78, 128.01, 128.02, 128.07, 128.11, 128.17, 128.20, 128.48, 128.99, 131.93; MS (电喷雾): 365.3 [M+Na]。

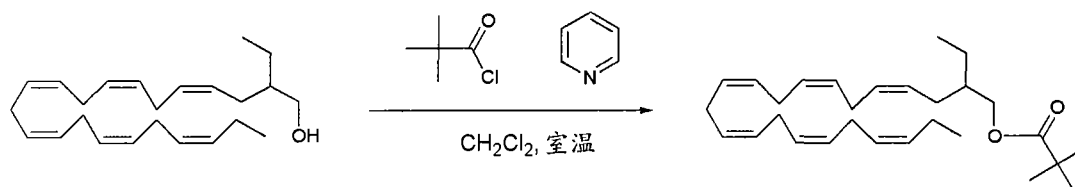
(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 乙酸酯



于 0°C, 将乙酰氯 (5.64 ml, 65.6 mmol) 滴加到搅拌的 (全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 (20.4 g, 59.6 mmol) 和吡啶 (46 μL, 0.6 mmol) 在无水 THF (200 ml) 中的混合物中。使混合物缓慢达到室温, 并搅拌过夜。反应用饱和 NaHCO₃ (120 mL) 终止, 且所得混合物用庚烷 (200 mL) 萃取。有机层用水 (120 mL) 洗涤, 并干燥 (Na₂SO₄)。通过硅胶快速色谱纯化, 用庚烷/EtOAc 100:2.5 - 95:3 - 95:5 洗脱, 得到 18 g (79 %) 标题化合物, 为黄色油状物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H, J=7.4Hz), 0.95 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.35 (五重峰, 2H, J=7.2Hz), 1.64 (五重峰, 1H, J=6.4Hz), 2.02 (s, 3H), 2.05-2.11 (m, 4H), 2.74-2.84 (m, 10H), 3.96 (d, 2H, J=5.9 Hz), 5.26-5.42 (m, 12H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 11.2, 14.2, 20.5, 20.9, 23.6, 25.5, 25.6, 28.4, 39.3, 66.4, 127.0, 127.4, 127.8, 128.0, 128.1, 128.17, 128.19, 128.2, 128.5, 129.4, 132.0, 171.2 (4 个隐藏的单峰); MS (电喷雾): 407.3 [M+Na]⁺。

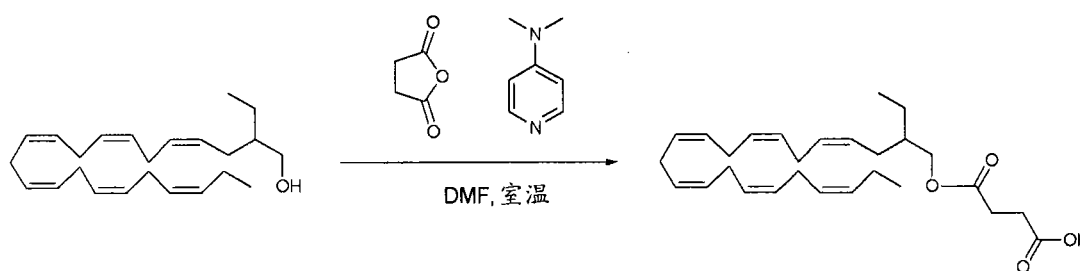
(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 新戊酸酯



将新戊酰氯(71 μ l, 0.58 mmol)加入到(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(200 mg, 0.59 mmol)和吡啶(0.05 ml, 0.62 mmol)在无水 CH_2Cl_2 (2 ml)中的混合物中, 且反应混合物与室温 N_2 气氛下搅拌 42 小时。反应混合物用乙醚(50 ml)稀释, 用水(20 ml)和盐水(20 ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 且真空蒸发。通过硅胶快速色谱, 用庚烷 - 庚烷:EtOAc (100:1)洗脱, 得到 195 mg (79%)标题化合物, 为无色液体。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.95 (m, 6H), 1.18 (s, 9H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.58-1.73 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 4H), 2.78-2.83 (m, 10H), 3.96 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.23-5.48 (m, 12H); MS (电喷雾); 449 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 半琥珀酸酯



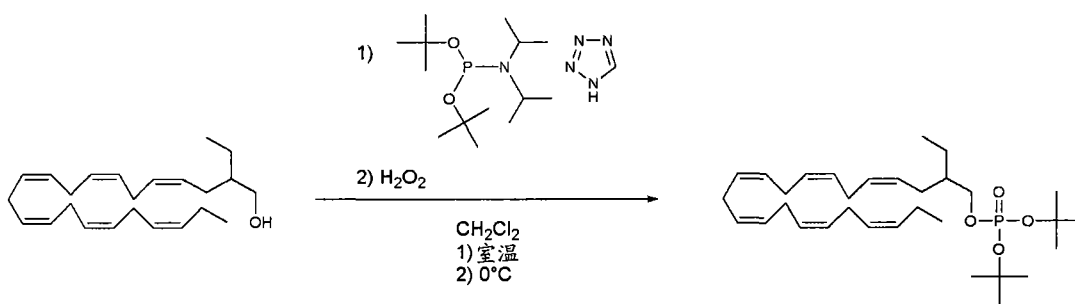
(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(200 mg, 0.59 mmol), 琥珀酸酐(65.9 mg, 0.66 mmol)和 DMAP (71.6 mg, 0.59 mmol)在无水 DMF (2 ml)中的混合物于室温中 N_2 气氛下搅拌 18 小时。反应混合物用乙醚(50 ml)稀释, 用 1 M 的 HCl (20 ml)和盐水(20 ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并真空蒸发。通过硅胶快速色谱, 用庚烷:EtOAc (95:5)-(4:1)-(1:1)洗脱, 得到 89 mg (34%)

的标题化合物，为无色液体。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 0.86-0.99 (m, 6H), 1.24-1.39 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 4H), 2.62-2.83 (m, 4H), 2.71-2.83 (m, 10H), 4.01 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 5.22-5.48 (m, 12H); MS (电喷雾); 465 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 441 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 磷酸酯

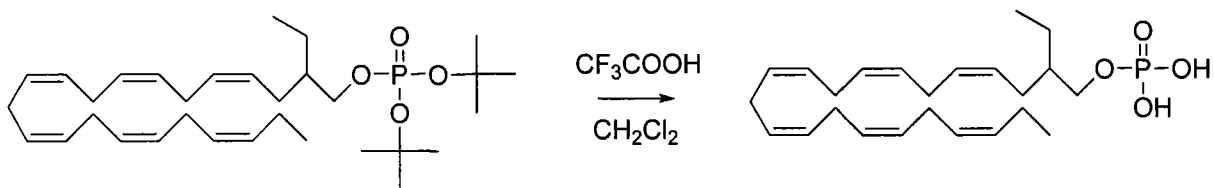
步骤 1: (全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 二-叔丁基 磷酸酯



将四唑于 CH_3CN (0.45 M, 9.2 ml, 4.14 mmol) 中的溶液加入到(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(428 mg, 1.25mmol)和二-叔丁基二异丙基亚磷酸胺(0.635 ml, 2.01 mmol)在无水 CH_2Cl_2 (30 ml) 中的溶液中。于室温 N_2 -气氛下搅拌 130 分钟后,将混合物冷却至 0°C , 并加入 50% H_2O_2 (150 μl)。混合物于 0°C 搅拌 2 小时,用 CH_2Cl_2 (100 ml) 稀释,并用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (30 ml x 2), 水(30 ml), 饱和 NaHCO_3 (30 ml x 2) 和盐水(30 ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4), 并真空蒸发。通过快速硅胶色谱,用庚烷 - 庚烷:EtOAc (95:5)-(9:1)洗脱,得到 139 mg (21%) 标题化合物,为无色液体。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 0.86-0.99 (m, 6H), 1.24-1.42 (m, 2H), 1.46 (s, 18 H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.99-2.14 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 10H), 3.85 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.23-5.542 (m, 12H); MS (电喷雾); 557 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

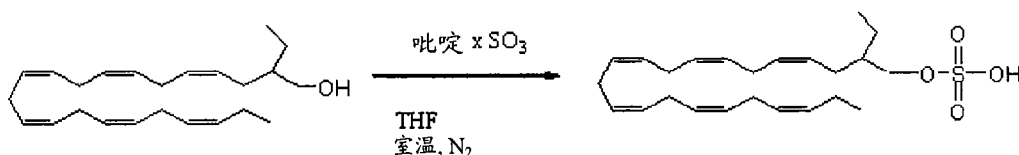
步骤 2: (全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 磷酸酯



向(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 二-叔丁基 磷酸酯 (133 mg, 0.25 mmol)于无水 CH_2Cl_2 (25 ml)中的溶液中加入 CF_3COOH (0.26 ml, 3.40 mmol)。搅拌混合物 4 小时, 并真空蒸发。将 CH_2Cl_2 (20 ml)加入到残余物中, 且真空蒸发混合物, 得到 102 mg (97%)标题化合物。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 0.86-0.99 (m, 6H), 1.31-1.45 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 10H), 3.97 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 5.23-5.48 (m, 12H), 8.91 (bs, 2H); MS (电喷雾); 421 [M-H] $^-$

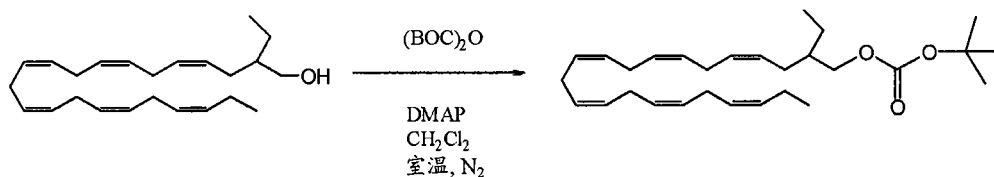
(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 磺酸酯



将吡啶 \times SO_3 (45% SO_3 , 0.19 g, 1.16 mmol)加入到(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(0.20 g, 0.58 mmol)在无水 THF (10 ml)中的溶液中。混合物于环境温度惰性气氛下搅拌 18 小时, 并分配于 1M 的 HCl (20 mL)和乙醚(20 mL)中。水相用乙醚(20 mL)萃取, 合并的有机相用盐水(20 mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 且真空浓缩。粗制油状物通过短硅胶柱快速色谱 (EtOAc, 然后 10% MeOH 于 EtOAc 中)纯化, 且得到 0.12 g (50%)标题化合物, 为淡黄色固体。

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0.86 (t, 3H), 0.94 (t, 3H), 1.23-1.37 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.97-2.11 (m, 4H), 2.70-2.87 (m, 10H), 4.00 (d, 2H), 5.21-5.45 (m, 12H); MS (电喷雾): 421.2 [M-H] $^-$ 。

(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇 叔丁基磺酸酯



惰性气氛下, 将二-叔丁基焦碳酸酯(0.80 g, 3.65 mmol)加入到(全-Z)-2-乙基-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯-1-醇(0.25 g, 0.73 mmol)和 DMAP (0.089 g, 0.73 mmol)在无水 CH_2Cl_2 (10 ml)中的溶液中。混合物在环境温度下搅拌3小时。然后混合物用 CH_2Cl_2 (15 mL)稀释, 用水(2x15 mL)和盐水(15 mL)稀释, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。粗制油状物首先通过硅胶快速色谱(庚烷:EtOAc 98:2)纯化, 然后通过反相 C_8 硅胶快速色谱(H_2O , 然后 $\text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{CN}$ 50:50)纯化得到 0.016 g (5%)标题化合物, 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, 3H), 0.95 (t, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 4H), 2.76-2.85 (m, 10H), 3.95 (d, 2H), 5.23-5.48 (m, 12H); MS (电喷雾): 465.3 $[\text{M}+\text{Na}]$ 。

本发明不应限于所示实施方案和实施例。